



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 18 JAN. 2006

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 0 11 / 210502

REMISE DES PIÈCES DATE 3 OCT 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0311595 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 03 OCT. 2003 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 18886-CLO			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date _____			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTI-ATHEROTHROMBOTIQUE ET D'UN ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		_____	
Code APE-NAF		_____	
Domicile ou siège	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415 COURBEVOIE Cedex	
	Pays	FRANCE	
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE **3 OCT 2003**
LIEU **75 INPI PARIS**
N° D'ENREGISTREMENT **0311595**
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom		JAGUELIN-GUINAMANT	
Prénom		Sylvie	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	9214151 COURBEVOIE Cedex	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG [] [] [] [] []	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. ROCHET	
 Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets			

La nouvelle invention a pour objet une nouvelle association d'un anti-athérombotique et d'un antiagrégant plaquettaire et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

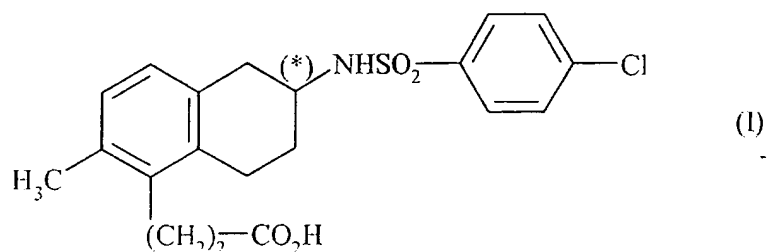
Plus spécifiquement, la présente invention concerne l'association d'un antagoniste spécifique des récepteurs TP et de clopidogrel.

- 5 Le thromboxane A₂ (TXA₂) est un métabolite instable de l'acide arachidonique qui est impliqué dans la pathogenèse de nombreuses maladies cardiovasculaires. Le thromboxane A₂ est un puissant activateur des plaquettes mais également un puissant vasoconstricteur qui possède des propriétés prolifératives et pro-adhésives cellulaires.

- 10 Le TXA₂ et d'autres métabolites de l'acide arachidonique tels que les endoperoxydes (PGG₂-PGH₂), les HETE et les isoprostanes exercent leur activité par le biais de récepteurs communs nommés récepteurs TP (thromboxane - prostaglandines - endoperoxydes).

- Récemment, de nombreux travaux de recherche ont été effectués dans le but de prévenir les phénomènes liés à la production excessive de thromboxane A₂ dans les systèmes cardiovasculaire et neurovasculaire. Parmi ces antagonistes, ceux décrits dans le brevet EP
15 648 741 se sont avérés de puissants et sélectifs antagonistes des récepteurs TP, actifs par voie orale et ayant une longue durée d'action.

Plus particulièrement, le composé (A) de formule (I) :



- 20 sous forme racémique ou d'isomère optiquement pur ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, s'est avéré être un puissant anti-athérombotique.

Le composé A est un antagoniste spécifique des récepteurs TP, plus particulièrement un antagoniste spécifique du thromboxane A_2 et des récepteurs des prostaglandines-endoperoxydes (PGG_2 - PGH_2) qui lui confère un puissant effet athérothrombotique.

De manière générale, la formation d'un thrombus après la rupture d'une plaque d'athérome
5 résulte de l'interaction entre les plaquettes circulantes et le collagène de la lame basale de l'endothélium vasculaire exposée au flux sanguin. Ce phénomène est nommé athérothrombose.

Le collagène est présent dans la lame basale de la paroi vasculaire et est le facteur déterminant de la thrombogénicité des lésions athéromateuses chez l'homme comme chez
10 l'animal.

L'adhésion plaquettaire aux fibres du collagène intervient via le récepteur au collagène et implique l'adhésion des plaquettes, leur activation et leur agrégation.

L'activation des plaquettes est accompagnée de la libération de deux principaux agonistes, l'ADP et le thromboxane A_2 qui se lient à leurs récepteurs respectifs ($P2Y$, TP) sur les
15 plaquettes adjacentes et amplifient l'adhésion et l'agrégation plaquettaire.

L'ADP est également présent dans le sang en tant que médiateur circulant, alors que le thromboxane A_2 est un puissant médiateur secondaire formé dans les plaquettes activées à partir de l'acide arachidonique via la cyclo-oxygenase 1.

Le thromboxane A_2 non seulement favorise la thrombose mais induit également un
20 dysfonctionnement de la paroi vasculaire (vasoconstriction) et favorise la prolifération et l'infiltration inflammatoire de la paroi.

Parmi les traitements antiplaquettaires disponibles actuellement, l'aspirine permet l'inhibition de la production plaquettaire issue du thromboxane A_2 , le clopidogrel, quant à lui, inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP.

L'ADP et le thromboxane A₂ jouent un rôle important et complémentaire dans la formation du thrombus artériel.

Le composé A agit en bloquant l'agrégation plaquettaire induite par le thromboxane A₂ et les autres ligands des récepteurs TP, quelle que soit leur origine, plaquettaire ou
5 extraplaquettaire.

Il agit de plus en inhibant la vasoconstriction induite par le thromboxane A₂ et en s'opposant au dysfonctionnement endothélial et à la prolifération ainsi qu'à l'inflammation de la paroi vasculaire.

Nous avons maintenant découvert chez l'Homme que l'association du composé A avec le
10 clopidogrel permettait de façon surprenante d'obtenir une synergie d'activité antithrombotique.

En effet, le composé A et le clopidogrel agissant sur des voies complètement différentes de l'agrégation plaquettaire, il était particulièrement judicieux d'associer ces deux composés afin d'envisager une nouvelle approche thérapeutique.

15 De manière surprenante, il s'est avéré que l'association du composé A et du clopidogrel permettait d'obtenir une importante synergie d'activité qu'aucun enseignement de la littérature ne pouvait laisser prévoir. Cette association a permis d'améliorer l'effet antithrombotique évalué par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire *ex-vivo* induite par le collagène.

20 Lors de ce test, il a été montré que l'activité antithrombotique du composé A est potentialisée en présence de clopidogrel et augmente de manière extrêmement importante et totalement non prévisible. En outre cette association présente un bon profil d'acceptabilité.

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) et le clopidogrel peuvent se
25 présenter sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les sels d'addition du composé (A), on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable comme les sels de sodium, de potassium, de *tert*butylamine, de diéthylamine, etc...

A titre préférentiel, le sel utilisé sera le sel de sodium.

- 5 Parmi les sels d'addition du clopidogrel, on préférera l'hydrogénosulfate.

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) possède préférentiellement la configuration absolue (R).

- 10 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques renfermant une association du composé (A) et de clopidogrel, éventuellement sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés.

- 15 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient.

Dans les compositions selon l'invention, les quantités des principes actifs sont comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et entre 10 et 600 mg pour le clopidogrel.

- 20 Les compositions selon l'invention sont donc utiles pour le traitement des maladies cardiovasculaires dans lesquelles l'activation des récepteurs TP est impliquée ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies. Ces conditions incluent à titre non limitatif le syndrome coronaire aigu, l'angor stable ou instable, le dysfonctionnement endothélial, les maladies vasculaires liées à l'athérosclérose, l'hypertension, le diabète,

l'insuffisance cardiaque, la prévention et le traitement des troubles du système vasculaire, cardiovasculaire ou neurovasculaire, et des troubles thromboemboliques associés notamment à l'athérosclérose, la fibrillation auriculaire, les gestes chirurgicaux invasifs en cardiologie, neurologie, pathologie vasculaire et radiologie (angioplastie, pose de stents, pontages, cathéters...).

Mesure de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène :

10 mg du composé A et 75 mg de clopidogrel ont été administrés par voie orale pendant trois jours à 18 volontaires, traités au préalable par 75 mg de clopidogrel pendant 7 jours. L'effet de l'association du composé A et du clopidogrel a été comparé aux effets du composé A et du clopidogrel administrés séparément.

Lors de ce test, le pourcentage d'inhibition de l'agrégation plaquettaire ex-vivo induite par le collagène (5µg/ml) a été calculé par mesure de l'agrégation plaquettaire sur plasma citraté riche en plaquettes (PRPc) à l'aide d'un agrégomètre.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- l'administration du composé A seul conduit à 35 % d'inhibition,
- l'administration du clopidogrel seul conduit à 11 % d'inhibition,
- l'administration de l'association du composé A et du clopidogrel conduit à 62 % d'inhibition.

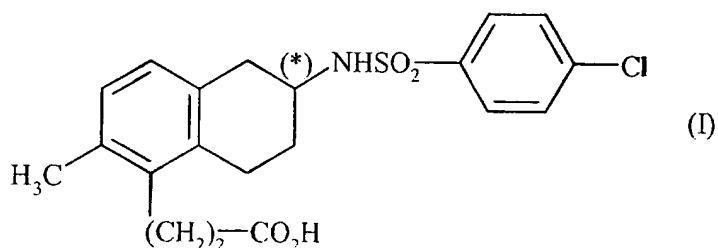
Les résultats montrent très clairement que l'administration de ces deux composés en association permet d'obtenir un effet synergique sur l'agrégation plaquettaire induite par le collagène.

Cet effet antiagrégant obtenu grâce à l'association est ainsi supérieur à la somme des effets des deux produits pris séparément. Rien dans la littérature ne pouvait laisser suggérer ce type de résultat.

Les résultats suggèrent que cette association peut s'avérer bénéfique dans les conditions aiguës ou chroniques où un effet antithrombotique majoré associé à un effet vasculaire est nécessaire (prise en charge en aigu ou prévention secondaire des maladies neurovasculaires ou cardiovasculaires...).

REVENDECATIONS

1- Association du composé (A) de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et de clopidogrel ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable :



5

2- Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

3- Association selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'un sel de sodium.

10 4- Association selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 caractérisée en ce que le clopidogrel est sous forme d'hydrogénosulfate.

5- Composition pharmaceutique contenant comme principes actifs une association du composé (A) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de clopidogrel ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes pharmaceutiquement acceptables.

15

6- Composition pharmaceutique selon la revendication 5 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

- 7 -

7- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 ou 6 caractérisée en ce que le composé (A) est sous forme de sel de sodium.

8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5, 6 ou 7 caractérisée en ce que le clopidogrel est sous forme d'hydrogénosulfate.

5 9- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 8 caractérisé en ce que les quantités de principes actifs sont respectivement comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et 10 et 600 mg pour clopidogrel.

10- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 9 utile pour le traitement des maladies cardiovasculaires dans lesquelles l'activation des récepteurs TP est impliquée ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies.

11- Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile pour le traitement du syndrome coronaire aigu, de l'angor stable ou instable, du dysfonctionnement endothélial, des maladies vasculaires liées à l'athérosclérose, à l'hypertension, au diabète et à l'insuffisance cardiaque, la prévention et le traitement des troubles du système vasculaire, cardiovasculaire ou neurovasculaire, et des troubles thromboemboliques associés notamment à l'athérosclérose, la fibrillation auriculaire, les gestes chirurgicaux invasifs en cardiologie, neurologie, pathologie vasculaire et radiologie.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

03 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		18886-CLO	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		031159	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTI-ATHEROTHROMBOTIQUE ET D'UN ANTIAGREGANT PLAQUETTAIRE			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CLOAREC-BLANCHARD	
Prénoms		Laure	
Adresse	Rue	13, rue Emile Duclaux	
	Code postal et ville	75015	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CORDA	
Prénoms		Stefano	
Adresse	Rue	43, rue Petion	
	Code postal et ville	75011	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LEROND	
Prénoms		Laurence	
Adresse	Rue	20, avenue La Bruyère	
	Code postal et ville	78160	MARLY-LE-ROI
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 3 octobre 2003			
Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets			

10/ 574 119

IAP5 Rec'd PCT/PTO 30 MAR 2006

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, JUDITH MARGARET ATKINSON, B.A., M.I.T.I. declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 32 Parkes Way, Blackburn, Lancashire.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of French Patent Application No. 03 11595 filed on 3rd October 2003.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

Declared this 15th day of February, 2006

J. M. Atkinson.

JUDITH M. ATKINSON



NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL
PROPERTY

PATENT OF INVENTION

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 12 JULY 2004

For the Director General of the
National Institute for Industrial Property,
The Head of the Patents Division

(signature)

Martine PLANCHE

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL
PROPERTY

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB 267/220104

HEAD OFFICE

26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

INPI

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 33 (1) 53 04 53 04
Facsimile: 33 (1) 42 94 86 54

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11354*03

REQUEST FOR GRANT

page 1/2



Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 @ W /210502

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 3 OCT 2003 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0311595 FILING DATE GIVEN BY THE INPI 03 OCT. 2003		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Your references for this file (optional) 18886-CLO			
Confirmation of deposit by facsimile		<input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile	
2 NATURE OF THE APPLICATION		Mark one of the following 4 boxes	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional application <i>Initial patent application or initial utility certificate application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ No. _____ Date _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	
Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	
3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) NEW ASSOCIATION OF AN ANTI-ATHEROTHROMBOTIC AGENT AND AN ANTI-PLATELET-AGGREGATION AGENT			
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation Date _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ No. _____ Country or organisation Date _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ No. _____ Country or organisation Date _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ No. _____ <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
5 APPLICANT (Mark one of the 2 boxes)		<input checked="" type="checkbox"/> Legal person <input type="checkbox"/> Natural person	
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.		_ _ _ _ _ _ _ _ _ _	
APE-NAF Code		_ _ _ _ _	
Domicile or registered office	Street	12, Place de La Défense	
	Postal code and town	92415 COURBEVOIE Cedex	
	Country	FRANCE	
Nationality			
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00 Facsimile no. (optional) 01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			
		<input type="checkbox"/> If there is more than one Applicant, mark the box and use the "Continuation" form	

Completion of Page 2 is obligatory.

INPINATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE****REQUEST FOR GRANT**
page 2/2**PA2**

Reserved for INPI

DEPOSITION OF DOCUMENTS		
DATE 03 OCT 2003		
PLACE 75 INPI PARIS		
NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0311595		DB 540 W /210502
6 AUTHORISED AGENT (where applicable)		
Surname		JAGUELIN-GUINAMANT
Forename		Sylvie
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond		
Address	Street	12, place de La Défense
	Postal code and town	92415 COURBEVOIE Cedex
	Country	FRANCE
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13
E-mail address (optional)		
7 INVENTOR(S)		
The inventors are necessarily natural persons		
The Applicants and the inventors are the same		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No : In this case, complete the "Declaration of Inventorship" form
8 SEARCH REPORT		
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Staggered payment of fees (in two instalments)		Only for natural persons filing their own Application themselves <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
9 REDUCTION IN FEES		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtained prior to this deposit for this invention (attach a copy of the admissibility decision for free waiver or indicate its reference): FA
10 NUCLEOTIDE AND/OR AMINO ACID SEQUENCES		<input type="checkbox"/> Mark the box if the description contains a list of sequences
The electronic data carrier is attached The declaration that the sequence list on paper carrier agrees with the electronic data carrier is attached.		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached		
11 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory)		STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI
(signature) Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer		M. ROCHET

The new invention relates to a new association of an anti-atherothrombotic agent and an anti-platelet-aggregation agent and to pharmaceutical compositions containing them.

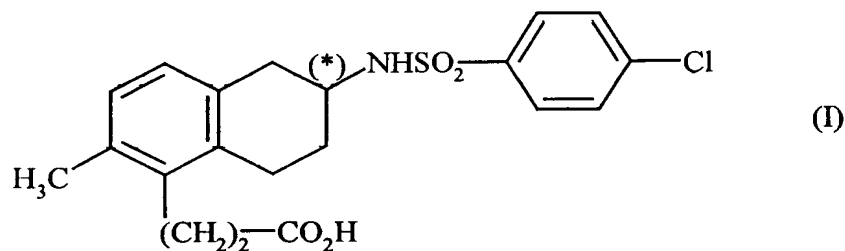
More specifically, the present invention relates to the association of a specific TP receptor antagonist and clopidogrel.

- 5 Thromboxane A₂ (TXA₂) is an unstable metabolite of arachidonic acid which is involved in the pathogenesis of numerous cardiovascular illnesses. Thromboxane A₂ is a powerful platelet activator but is also a powerful vasoconstrictor which has cell proliferative and pro-adhesive properties.

- 10 TXA₂ and other metabolites of arachidonic acid such as endoperoxides (PGG₂-PGH₂), HETEs and isoprostanes exert their action by way of common receptors called TP receptors (thromboxane – prostaglandins – endoperoxides).

- Numerous research studies have recently been carried out with the aim of preventing phenomena associated with the excessive production of thromboxane A₂ in the cardiovascular and neurovascular systems. Among such antagonists, those described in the
15 Patent Specification EP 648 741 have been found to be powerful and selective antagonists of TP receptors, to be active *via* the oral route and to have a long duration of action.

More specifically, the compound (A) of formula (I) :



- 20 in racemic form or in the form of an optically pure isomer and also pharmaceutically acceptable salts thereof, has been found to be a powerful anti-atherothrombotic agent.

Compound A is a specific antagonist of TP receptors, more especially a specific antagonist of thromboxane A₂ and of prostaglandin-endoperoxide (PGG₂-PGH₂) receptors, imparting to that compound a powerful atherothrombotic effect.

In general, the formation of a thrombus after rupture of an atheroma plaque results from the interaction between the circulating platelets and the collagen of the basal lamina of the vascular endothelium exposed to the blood flow. This phenomenon is called atherothrombosis.

Collagen is present in the basal lamina of the vascular wall and is the determining factor for the thrombogenicity of atheromatous lesions in humans and in animals.

Platelet adhesion to the fibres of the collagen takes place *via* the collagen receptor and involves the adhesion of the platelets, their activation and their aggregation.

Platelet activation is accompanied by the liberation of two principal agonists, ADP and thromboxane A₂, which bind to their respective receptors (P2Y, TP) on the adjacent platelets and amplify the adhesion and platelet aggregation.

ADP is also present in the blood as a circulating mediator, while thromboxane A₂ is a powerful secondary mediator which is formed in the activated platelets from arachidonic acid *via* cyclo-oxygenase 1.

Thromboxane A₂ not only promotes thrombosis but also induces a dysfunction of the vascular wall (vasoconstriction) and promotes the proliferation and inflammatory infiltration of the wall.

Among the anti-platelet treatments currently available, aspirin allows the inhibition of platelet production from thromboxane A₂, while clopidogrel inhibits platelet aggregation induced by ADP.

ADP and thromboxane A₂ play an important and complementary role in the formation of the arterial thrombus.

Compound A acts by blocking platelet aggregation induced by thromboxane A₂ and the other TP receptor ligands, whatever their origin, platelet or extra-platelet.

It further acts by inhibiting vasoconstriction induced by thromboxane A₂ and by opposing endothelial dysfunction and the proliferation and inflammation of the vascular wall.

- 5 We have now found, in humans, that the association of compound A with clopidogrel allows, surprisingly, a synergy to be obtained in terms of anti-thrombotic activity.
- In fact, because compound A and clopidogrel act on completely different pathways of platelet aggregation, it was especially advantageous to associate those two compounds in order to envisage a new therapeutic approach.
- 10 Surprisingly, it has been found that the association of compound A and clopidogrel allows substantial synergy to be obtained in terms of activity, which could not have been foreseen from any teaching of the literature. This association allowed an improvement in the anti-thrombotic effect evaluated by the inhibition of collagen-induced platelet aggregation *ex vivo*.
- 15 In the course of that test it was shown that the anti-thrombotic activity of compound A is potentiated in the presence of clopidogrel and increases in extremely substantial and entirely unforeseeable manner. Furthermore, that association has a good acceptability profile.

- In the associations according to the invention, compound (A) and clopidogrel can be
- 20 present in the form of pharmaceutically acceptable salts.

Among the addition salts of compound (A) there may be mentioned, without implying any limitation, addition salts with a pharmaceutically acceptable base, such as sodium, potassium, *tert*-butylamine and diethylamine salts etc..

Preference will be given to the use of the sodium salt.

- 25 Among the addition salts of clopidogrel, preference will be given to the hydrogen sulphate.

In the associations according to the invention, compound (A) preferably has the absolute configuration (R).

The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising an association of compound (A) and clopidogrel, where appropriate in the form of pharmaceutically acceptable salts, together with one or more appropriate inert, non-toxic excipients.

Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those that are suitable for oral, parenteral or nasal administration, tablets or dragées, sublingual tablets, gelatin capsules, suppositories, creams, ointments, dermal gels etc..

The dosage can be varied according to the nature and severity of the condition, the administration route and also the age and weight of the patient.

In the compositions according to the invention, the amounts of the active ingredients are in the range from 1 to 300 mg for compound (A) and from 10 to 600 mg for clopidogrel.

The compositions according to the invention are accordingly useful in the treatment of cardiovascular illnesses involving the activation of TP receptors and also in the treatment of the consequences of those illnesses. Those conditions include, without implying any limitation, acute coronary syndrome, stable or unstable angina, endothelial dysfunction, vascular illnesses associated with atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure, and in the prevention and treatment of disorders of the vascular, cardiovascular or neurovascular system and of thrombo-embolic disorders associated especially with atherosclerosis, auricular fibrillation and invasive surgical procedures in cardiology, neurology, vascular pathology and radiology (angioplasty, installation of stents, bypasses, catheters etc.).

Measurement of the inhibition of collagen-induced platelet aggregation :

10 mg of compound A and 75 mg of clopidogrel were administered orally for three days to 18 volunteers previously treated with 75 mg of clopidogrel for 7 days. The effect of the association of compound A and clopidogrel was compared with the effects of compound A and clopidogrel administered separately.

In the course of the test, the percentage inhibition of platelet aggregation *ex vivo* induced by collagen (5 µg/ml) was calculated by measuring the platelet aggregation on citrated platelet-rich plasma (PRPc) with the aid of an aggregometer.

The results obtained are as follows:

- 10 – administration of compound A on its own leads to 35 % inhibition,
- administration of clopidogrel on its own leads to 11 % inhibition,
- administration of the association of compound A and clopidogrel leads to 62 % inhibition.

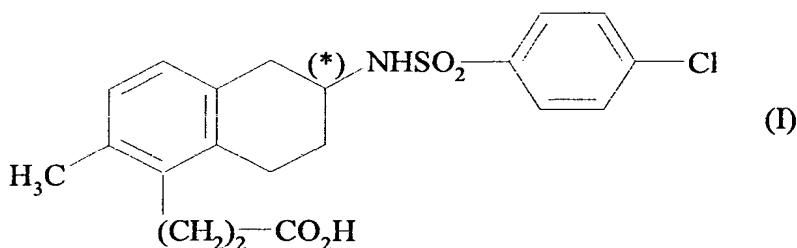
15 The results show very clearly that administration of those two compounds in association allows a synergy effect to be obtained in terms of collagen-induced platelet aggregation.

That anti-aggregation effect obtained by virtue of the association is accordingly superior to the sum of the effects of the two products taken separately. There is nothing in the literature to suggest that type of result.

20 The results suggest that the association may prove to be beneficial in acute or chronic conditions requiring an increased anti-thrombotic effect associated with a vascular effect (acute treatment or secondary prevention of neurovascular or cardiovascular illnesses).

CLAIMS

1- Association of compound (A) of formula (I), optionally in the form of an optical isomer, or one of its pharmaceutically acceptable salts, and clopidogrel or one of its pharmaceutically acceptable salts :



2- Association according to claim 1, characterised in that compound (A) is in the form of the optical isomer of (R) configuration.

3- Association according to either claim 1 or claim 2, characterised in that compound (A) is in the form of the sodium salt.

4- Association according to any one of claims 1, 2 or 3, characterised in that clopidogrel is in the form of the hydrogen sulphate.

5- Pharmaceutical composition comprising as active ingredients an association of compound (A), optionally in the form of an optical isomer, or one of its pharmaceutically acceptable salts, and clopidogrel or one of its pharmaceutically acceptable salts, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert excipients or carriers.

6- Pharmaceutical composition according to claim 5, characterised in that compound (A) is in the form of the optical isomer of (R) configuration.

7- Pharmaceutical composition according to either claim 5 or claim 6, characterised in that compound (A) is in the form of the sodium salt.

8- Pharmaceutical composition according to any one of claims 5, 6 or 7, characterised in that clopidogrel is in the form of the hydrogen sulphate.

9- Pharmaceutical composition according to any one of claims 5 to 8, characterised in that the amounts of active ingredients are in the respective ranges of from 1 to 300 mg for compound (A) and from 10 to 600 mg for clopidogrel.

10- Pharmaceutical composition according to any one of claims 5 to 9, for use in the treatment of cardiovascular illnesses involving the activation of TP receptors and also in the treatment of the consequences of those illnesses.

11- Pharmaceutical composition according to claim 10, for use in the treatment of acute coronary syndrome, stable or unstable angina, endothelial dysfunction, vascular illnesses associated with atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure, and in the prevention and treatment of disorders of the vascular, cardiovascular or neurovascular system and of thrombo-embolic disorders associated especially with atherosclerosis, auricular fibrillation and invasive surgical procedures in cardiology, neurology, vascular pathology and radiology.

Received on 22/10/03

INPI

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

PATENTS DIVISION

26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 1 / 1

(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		18886-CLO	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0311595	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) NEW ASSOCIATION OF AN ANTI-ATHEROTHROMBOTIC AGENT AND AN ANTI-PLATELET-AGGREGATION AGENT			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		CLOAREC-BLANCHARD	
Forenames		Laure	
Address	Street	13, rue Emile Duclaux	
	Postal code and town	75015	PARIS
Belonging company (optional)			
Surname		CORDA	
Forenames		Stefano	
Address	Street	43, rue Petion	
	Postal code and town	75011	PARIS
Belonging company (optional)			
Surname		LEROND	
Forenames		Laurence	
Address	Street	20, avenue La Bruyère	
	Postal code and town	78160	MARLY-LE-ROI
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 3 October 2003 [signature] Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.